

МОДИФИКАЦИЯ МЕТОДОВ ИДЕНТИФИКАЦИИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПЕРВИЧНЫХ АРОМАТИЧЕСКИХ АМИНОВ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ МАЛОНОВОГО ЭФИРА

Федоров В.Г., Студенникова Л.Д.

*УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов
медицинский университет».*

Модификация существующих методов анализа лекарственных соединений не утрачивает актуальности. В настоящее время широко применяется метод комплексного использования хроматографических и спектральных методов в комбинации с качественным функциональным анализом.

В арсенале лекарственных средств значительное место занимают соединения с открытой или ацилированной аминогруппой, для идентификации которой в качестве группового реагента Государственная Фармакопея Республики Беларусь рекомендует β -нафтол. Однако следует обратить внимание на его токсичность: он раздражает слизистые оболочки дыхательных путей и глаз, кожу, вызывает дерматиты, является аллергеном, обладает кумулятивным свойством, ПДК – 0,1 мг/м³ [1,5].

Поэтому поиск эквивалентных реагентов, но не обладающих токсичностью, является актуальной задачей. Одним из таких альтернативных реагентов может быть малоновый эфир, который, в отличие от β -нафтола, не обладает токсичностью, применяется как компонент ароматизаторов пищевых продуктов [2].

В 1888г. Е.Мейером [4] была установлена способность малонowego эфира вступать в реакцию сочетания с диазотированным анилином с образованием фенилгидразона диэтилового эфира мезоксалево́й кислоты. Однако эта реакция не нашла применения в органической химии, в том числе в аналитической практике.

В связи с вышеизложенным нами была поставлена задача изучить возможность применения малонowego эфира в качестве реагента в анализе лекарственных первичных ароматических аминов.

Цели исследования: 1. Разработать методики синтеза арилгидразонов на основе реакции сочетания с малоновым эфиром диазосоединений, полученных из анестезина, стрептоцида, сульфацила, этизола.

2. Получить хроматографически чистые образцы синтезированных арилгидразонов с целью дальнейшего использования их в качестве «свидетелей» при идентификации лекарственных соединений.

3. Разработать методику экспресс-анализа лекарственных первичных ароматических аминов в субстанциях и моноингредиентных лекарственных формах с применением тонкослойной хроматографии их гидразонопроизводных.

Материалы и методы исследования. Для исследования были использованы малоновый эфир и две группы лекарственных соединений.

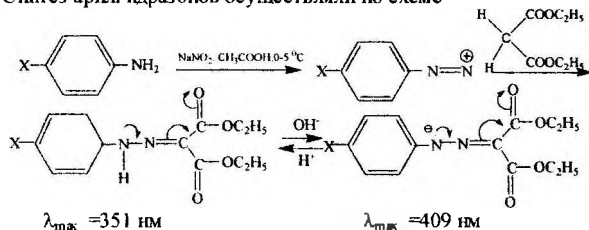
Первая группа: анестезин, стрептоцид, сульфацил, этизол в субстанциях. На их основе получено четыре не описанных в литературе арилгидразона, которые были использованы в качестве «свидетелей» в идентификации. Синтез осуществлялся с загрузкой 0,01М субстанции с последующим выделением целевого продукта из реакционной массы, очисткой и получением некоторых физико-химических характеристик (таблица 1).

Таблица 1 - Физико- химическая характеристика арилгидразонов диэтилового эфира мезоксалевой кислоты.

Гидразонно-производные	Выход, %	Рас-ть в этаноле г/100мл при 25° С	Т _{пл} °С	R _f	λ _{max} , нм (lgε)	
					pH<7	pH>7
анестезина	89	2,78	76-77	0,97	349 (4,47)	377 (4,74)
стрептоцида	70	3,53	133-134	0,72	352 (4,80)	370 (4,82)
сульфацила	72	2,96	140-141	0,63	352 (4,89)	372 (4,92)
этазола	78	3,11	131-132	0,68	351 (4,51)	409 (4,76)

Вторая группа: норсульфазол, парацетамол, стрептоцид, сульгин, сульфадимезин, сульфадиметоксин, сульфамометоксин, фтазалол в таблетках. На основе этих соединений разработана методика экспресс-анализа, включающего синтез арилгидразонов (загрузка 0.001M субстанции) без выделения продукта реакции и последующего хроматографирования на пластинке Силуфол (УФ245) в присутствии «свидетелей», полученных аналогичным образом. Элэонг – бутилацетат. В отдельных случаях исследуемые арилгидразоны и «свидетели» очищали методом препаративной хроматографии на пластинке с незакрепленным слоем силикагеля для колоночной хроматографии.

Синтез арилгидразонов осуществляли по схеме



Обсуждение полученных результатов.

1. Синтезированные нами арилгидразоны представляют собой кристаллические вещества с характерной формой кристаллов, что может быть использовано для идентификации методом кристаллоскопии.

2. В электронном спектре они имеют аналитическую полосу поглощения с λ_{max} = 349-252 нм, обусловленную р-π-π- сопряжением р-электронов пиррольного атома азота и π-связей азометиновой и карбонильной групп, что согласуется с литературными данными для арилгидразонов [4].

3. Все синтезированные арилгидразоны обладают галохромными свойствами: в нейтральной и слабокислой среде они имеют желто-оранжевую окраску, переходящую в щелочной среде в вишнево-красную или сине-фиолетовую. Батохромный сдвиг можно объяснить увеличением электронодонорных свойств пир-

рольного атома азота в составе сопряженного хромофора, который, обладая NH-кислотными свойствами, в щелочной среде превращается в анион. Галохромия может быть использована как дополнительный тест для индивидуальной идентификации.

Выводы.

1. Синтезировано четыре не описанных в литературе арилгидразона диэтилового эфира мезоксалево́й кислоты на основе реакции сочетания малонового эфира с диазотированным анестезином, стрептоцидом, сульфацилом, этазолом.

2. Изучены некоторые физико-химические свойства, подтверждающие их гидразонную структуру.

3. Разработана методика индивидуальной идентификации анестезина, стрептоцида, сульфацила и этазола в субстанции с применением тонкослойной хроматографии их гидразонопроизводных.

4. Разработана методика экспресс-анализа норсульфазола, парацетамола, стрептоцида, сульгина, сульфадимезина, сульфадиметоксина, сульфамониметоксина, фтазола в таблетках.

Литература:

1. Вредные вещества в промышленности / Н.В. Лазарев [и др.] // Химия – Л., 1976 – Т.1. – 420 с.

2. Гигиенические требования к качеству и безопасности пищевых добавок и их применению Сан. Пин 13-10 РБ 2002. Минск, 2002 – 87. с

3. Китаев Ю.П. Гидразоны / Ю.П. Китаев, Б. И. Бузыкин – М.: Наука, 1974 – 67 с

4. Пармертер, С. М. Сочетание солей диазония с соединениями и алифатического ряда / С. М. Пармертер // Органические реакции, Сб. 10 – М.: ИЛ, 1963 – С. 7, 68

5. Химический энциклопедический словарь / И. Л. Кнунянц [и др.] – М.: Советская энциклопедия, 1983 – С. 87, 368.